

Le groupe Tunisien d'étude du Lymphome de Hodgkin de l'adulte

Tunisian adult's Hodgkin lymphoma Study Group

Ben Lakhel Raihane¹, Hdiji Sondos², Ben Youssef Yosra³, Laariri Mohamed Adnène⁴, Zriba Sami⁵, Toumi Nabil⁶, Mokrani Amina⁷, Ezzaier Faten⁸, Ladb Salwa⁹, Frikha Hatem¹⁰, Mesai Taha¹⁰, Ben Salah Hanen¹¹, Tebra Sameh¹², Daoued Jamel¹¹, Bouaouina Noureddine¹², Maalej Monji¹⁰, Frikha Mounir⁶, Ben Ahmed Slim⁸, Mezlini Amel⁷, Ben Othmen Tarek⁹, Msaddek Fehmi⁵, Khelif Abderrahim³, Elloumi Moez², Meddeb Balkis¹

1-Service d'hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis

2-Service d'hématologie clinique, Hôpital Hédi Chaker, Sfax

3-Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Farhat Hached, Sousse

4-Service d'hématologie clinique, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir

5-Service d'Hématologie clinique Hôpital Militaire, Tunis

6-Service d'oncologie médicale, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax

7-Service d'oncologie médicale, Institut Salah Azaïz, Tunis

8-Service d'oncologie médicale, Hôpital Farhat Hached, Sousse

9-Centre National de Greffe de Moelle Osseuse, Tunis

10-Service de radiothérapie, Institut Salah Azaïz, Tunis

11-Service de radiothérapie carcinologie, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax

12-Service de radiothérapie carcinologie, Hôpital Farhat Hached, Sousse

RÉSUMÉ

Le groupe Tunisien d'étude du Lymphome de Hodgkin (LH) de l'adulte a été créé en 1999. Il avait pour objectif l'amélioration de la prise en charge de cette hémopathie maligne curable par la standardisation du diagnostic, du bilan de la maladie, de la prise en charge thérapeutique ainsi que des modalités de l'évaluation thérapeutique, dans les différents centres prenant en charge cette hémopathie (Hématologie, oncologie et radiothérapie).

Depuis 1999, quatre versions du protocole national prospectif de traitement du lymphome de Hodgkin de l'adulte se sont succédées (MDH99, MDH2002, MDH2008, MDH2015). Chaque version était basée sur les résultats de la version précédente et analysée en fonction des nouvelles données de la littérature.

Grace à ce groupe d'étude, le nombre des patients perdus de vue a nettement diminué (30% avant la création du groupe et uniquement 3% pour les patients traités par le MDH2008), les taux de réponse complète et incertaine se sont améliorés (75% avant la création du groupe et 92% chez les patients traités par le MDH2008) avec une amélioration spectaculaire des taux de la survie globale de 57% à 90%.

D'autre part on a noté une amélioration du taux des décès toxiques (13% de décès toxique dans le MDH2002 à 4.37% dans le MDH2008) avec une diminution des taux respectifs d'échec primaire et des rechutes de 17% et 12.5% dans le MDH2002 contre 11.4% et 7.8% dans le MDH2008. Ceci s'est traduit par une amélioration de la survie globale (90%) et de la survie sans événement à 5ans (75%).

L'évaluation des différentes versions du protocole national n'était possible que grâce à la standardisation des réponses selon les critères de Cheson depuis 2008. Actuellement avec l'introduction de la tomographie par émission de positron en Tunisie, on espère finaliser encore l'évaluation de la réponse thérapeutique et donc mieux adapter le traitement de cette hémopathie. Notre objectif demeure l'amélioration de la survie sans événement pour atteindre le taux de 80%.

Mots-clés

Lymphome de Hodgkin, groupe d'étude Tunisien, Traitement, chimiothérapie, radiothérapie, évaluation, survies

SUMMARY

The Tunisian adult's Hodgkin lymphoma (HL) Study Group was created in 1999.

It aimed to improve the management of this curable hematologic malignancy by standardizing the diagnosis, assessment of disease, treatment management and therapeutic evaluation in different Tunisian centers (Hematology, oncology and radiotherapy). Since 1998, four versions of the prospective national protocol for treating adult Hodgkin lymphoma have succeeded (MDH99, MDH2002, MDH2008, MDH2015). Each version was based on the results of the previous version and analyzed according to new data from the literature.

Due to this national study group, the number of patients lost to follow decreased significantly (30% before the creation of the group and only 3% for patients treated with MDH2008), the complete and uncertain response rates have improved (75% before the creation of the group and 92% in patients treated with MDH2008) with dramatically improved rates of overall survival from 57% to 90%.

On the other hand there was an improvement of toxic death rate (13% of toxic deaths in MDH2002 to 4.37% in the MDH2008) with a decrease of the respective rate of primary failure and relapse by 17% and 12.5% in MDH2002 against the 11.4% and 7.8% in the MDH2008. This resulted in an improvement in overall survival (90%) and event-free survival at 5 years (75%).

Now with the introduction of positron emission tomography in Tunisia, we hope yet to finalize the assessment of response and thus better adapt the treatment of this disease. Our objective remains the improvement of event-free survival rate to reach 80%.

Key- words

Hodgkin lymphoma, Tunisian study group, Treatment, chemotherapy, radiotherapy, assessment, survival

Le Lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie maligne de bon pronostic puisqu'elle est curable dans 80% des cas tous stades confondus de la maladie.

Une étude nationale Tunisienne rétrospective multicentrique de 339 patients traités dans les centres d'hématologie et d'oncologie entre 1986 et 1994 a démontré que les résultats thérapeutiques étaient décevants avec des taux de réponse complète et de survie globale ne dépassant pas respectivement 75% et 57%. Le taux des patients perdus de vue en cours de traitement atteignait 30%.

Devant ces données nationales alarmantes, l'amélioration de la prise en charge thérapeutique en Tunisie était devenue impérative. Une conférence de consensus a été soutenue lors de la première journée de la société Tunisienne d'Hématologie (le 2 Avril 1999 à Tunis) et un groupe d'étude du LH de l'adulte a été créé. Ce groupe est composé des représentants des différents services d'hématologie clinique (Hôpital Aziza Othmana de Tunis, Hôpital Hédi Chaker de Sfax, Hôpital Farhat Hached de Sousse, Hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir, Hôpital Militaire de Tunis), d'oncologie médicale et de radiothérapie de l'Hôpital Habib Bourguiba de Sfax, de l'Institut Salah Azaïz de Tunis et de l'Hôpital Farhat Hached de Sousse

Le but de ce travail est de rapporter les objectifs du groupe d'étude et son activité au cours de ces 18 dernières années.

Les objectifs du groupe de travail étaient les suivants :

1/ Amélioration et Standardisation du diagnostic :

Cette étape primordiale a nécessité un grand effort au cours des 2 dernières décennies. L'étude immuno-histochimique est actuellement obligatoire pour retenir le diagnostic de LH et exigée avant toute prise en charge thérapeutique. Un panel d'anticorps monoclonaux est exigé au diagnostic : CD30, CD15, CD20, CD3. Une étude complémentaire utilisant d'autres anticorps monoclonaux (EMA, LMP, ALK) est demandée selon le résultat du premier panel.

Presque non faite avant 1999, l'étude immuno-histochimique a été réalisée chez 85% des patients traités par le MDH2002 et 99% des patients inclus dans le MDH2008.

Les relectures des lames, les staff ou comités des lymphomes ainsi que les séminaires de discussion clinico-anatomopathologique ont aussi permis d'améliorer la qualité du diagnostic des Lymphomes en Tunisie.

2/ Standardisation du bilan de la maladie :

Le bilan de la maladie est une étape importante de la prise en charge du LH, il comprend deux volets : le bilan d'extension et le bilan pré-thérapeutique.

Le bilan d'extension comprend un examen clinique systématique, un bilan biologique (Hémogramme, une vitesse de sédimentation, un bilan hépatique, un bilan

rénal, une électrophorèse des protéines et des sérologies des virus des hépatites et du virus de l'immunodéficience humaine), une radiographie du thorax précisant l'index médiastino-thoracique (IMT), une tomодensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne et une biopsie ostéo-médullaire. D'autres explorations sont demandées selon la présentation initiale : ponction biopsie du foie, une scintigraphie osseuse, une IRM rachidienne...

Ce bilan d'extension permet de classer nos patients selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Cotswolds (1) en 4 stades. Le stade de la maladie constitue un des facteurs pronostiques majeurs de la maladie.

Le bilan pré-thérapeutique comprend une échographie cardiaque chez les patients âgés de plus de 50 ans et/ou ayant des antécédents cardiaques. La congélation de sperme chez les patients jeunes est recommandée depuis 2008 selon sa faisabilité dans les différentes régions, par contre l'activité de congélation des ovocytes est récente (2016) et faisable dans certains centres.

3/Standardisation la prise en charge thérapeutique :

Le traitement du LH de l'adulte est protocolaire depuis 1999. Quatre versions successives du protocole national prospectif multicentrique ont été établies : MDH99, MDH2002, MDH2008 et MDH2015. Le protocole **MDH99** a été établie lors de la conférence de consensus organisée au cours de la première journée nationale de la société Tunisienne d'Hématologie (STH) le 2 Avril 1999 à Tunis. Ce protocole était basé sur la meilleure stratification des patients selon les facteurs pronostiques de l'EORTC (2), sur l'utilisation du protocole de chimiothérapie type ABVD et sur la désescalade thérapeutique pour les stades localisés favorables. Ses résultats préliminaires et à long terme ont été présentés par le groupe d'étude respectivement le 18 octobre 2001 (journée scientifique de la STH) et le 1^{er} Mai 2004 (premier congrès maghrébin d'Hématologie, Djerba) (3).

Devant les mauvais résultats des stades étendus objectivés par l'évaluation préliminaires de 2001, une nouvelle version du protocole national a été établie : **MDH 2002**.

Elle est basée sur la stratification des stades étendus selon le score pronostique international (SPI) et sur l'intensification de la chimiothérapie type BEACOPP-renforcé (4-5-6-7) pour les stades étendus à haut risque (SPI > ou = 3). Ce protocole a été évalué en juin 2008 (journée scientifique de la STH) et les résultats ont été présentés en communication affichée au 50^{ème} congrès de la société Américaine d'hématologie en Décembre 2008 (8). Deux cent cinquante un patients ont été évalués. La survie sans événement (SSE), la survie globale (SG) et la survie sans rechute (SSR) étaient respectivement de 73%, 88 % et 88% à 5 ans.

Les formes cliniques avec gros médiastin (facteur pronostique indépendant de la SSE), la mortalité élevée du BEACOPP ® (13%) et les rechutes fréquentes des

stades étendus traités par chimiothérapie standard représentaient les difficultés thérapeutiques du MDH2002.

A partir de juillet 2008, une 3^{ème} version du protocole national prospectif a été établie : **MDH2008**. Elle est basée sur une nouvelle stratification pronostique des patients de moins de 60 ans selon la classification du groupe Allemand de traitement du LH (GHLSG) (9) avec la définition d'un groupe thérapeutique défavorable (Gr3) incluant les stades II avec un gros médiastin et tous les stades étendus (III et IV), candidat à une intensification de la chimiothérapie type BEACOPP®. Une évaluation systématique de la réponse à 2 cures de chimiothérapie est systématique et décisionnelle pour la suite du traitement. Les échecs thérapeutiques sont définis par une réponse inférieure à 75% après 4 cures de chimiothérapie.

L'évaluation de cette 3^{ème} version du protocole a été faite en juillet 2014 et les résultats ont été rapportés lors des 12^{èmes} journées nationales de la société Tunisienne d'hématologie, les 28-29 Novembre 2014. Entre juillet 2008 et juin 2013, le diagnostic de LH a été retenu chez 505 patients. Seulement 444 patients ont été traités selon le MDH2008 (48 patients étaient non protocolaires et 13 patients étaient perdus de vue avant traitement soit 3%). Le taux de réponse complète et de réponse complète incertaine (RC/RCu) en fin de traitement était à 92.1%. Les taux de SSE, de SSR et de SG à 5ans étaient respectivement de 75%, 89% et 90%. Dix-neuf décès toxiques (4.35%) ont été constatés dont 12 survenant chez les pts inclus dans le Gr3 (4.37%) et 7 survenant chez les pts des Gr4 et 5 (sujets de plus de 60 ans : 20%). Le MDH2008 a permis d'améliorer les résultats thérapeutiques chez nos patients en diminuant le taux d'échec primaire (11.4%), le taux de décès toxique au BEACOPP-R (4.37%) et le taux de rechutes (7.8%), cependant le gros médiastin reste malgré l'intensification de la chimiothérapie un facteur prédictif d'échec primaire (les taux d'échec était de 25% en présence d'un gros médiastin Vs 5% en son absence, $p=0.000$ et $RR=6.35$). Malgré l'intensification de la chimiothérapie (BEACOPP®), la prise en charge des patients présentant un gros médiastin reste problématique avec un taux élevé d'échec primaire (35.5% dans le MDH2002 et 25% dans le MDH2008) et une difficulté de l'évaluation thérapeutique vu la grande fréquence des masses résiduelles (Tableau N°1).

Tableau 1 : Les résultats des protocoles MDH2002 et MDH2008

	MDH 2002	MDH 2008
Echec primaire	17%	11,4%
Echec primaire (gros médiastin)	35,5%	25%
Décès toxiques au BEACOPP(R)	13%	4,37%
Les rechutes	26 (12, 5%)	29 (7, 8%)

Devant ces résultats, une nouvelle version du protocole national a été élaborée en 2015 (**MDH2015**). Elle est basée sur :

Une désescalade thérapeutique pour le groupe1 (stades localisés favorables) selon les résultats de l'étude prospective randomisée HD10 du groupe Allemand. Le traitement standard de ce groupe est basé sur 2 cures ABVD associées à une radiothérapie des sites initialement atteints à 20 Gy au lieu de 30Gy [2-10-11].

Le renforcement de la chimiothérapie pour le groupe3 par 6 BEACOPP renforcés selon le protocole HD15 du groupe Allemand [2-11-12] dans le but d'améliorer les résultats thérapeutiques (surtout la SSE) de ce groupe défavorable. L'évaluation par tomographie d'émission de positrons après 4 cures et en fin de traitement prévue dans le MDH2015 (Gr3) pourraient éventuellement améliorer les résultats de ces formes défavorables.

Une stratification des patients âgés des groupes 4-5 selon les facteurs de mortalité cardiovasculaire (age \geq 70 ans, comorbidités cardio-pulmonaire et un performens status \geq 2) avec une adaptation de la chimiothérapie selon cette stratification : protocole AVD sans bléomycine pour les patients sans facteurs de risque et un protocole COPP (sans anthracycline) pour les patients à haut risque [2-11-13]. Cette adaptation de la chimiothérapie a pour but de diminuer la grande mortalité constatée chez nos patients traités selon les groupes 4 et 5 du MDH2008.

Le protocole MDH2015 est en application depuis Décembre 2015.

4/ Standardisation du bilan d'évaluation thérapeutique :

La réponse au traitement initial est un facteur pronostique majeur. Pour cela la standardisation de l'évaluation morphologique était impérative. L'absence de comité radiologique et de critères de réponse adoptés par tous les radiologues rendait cette évaluation difficile.

Le groupe d'étude s'est entendu et veillé pour que les critères de Cheson soient exigés pour l'évaluation de la réponse thérapeutique et ce depuis 2008 [14].

Avec l'introduction récente en Décembre 2015 de la tomographie par émission de positron (TEP), on espère encore améliorer la qualité de l'évaluation de la réponse thérapeutique chez nos patients, en leur offrant le maximum de chance de guérison avec la moindre toxicité à court et à long terme. Cet examen a été introduit dans le protocole MDH2015 (4^{ème} version du protocole national prospectif non randomisé de traitement du LH en Tunisie).

L'introduction et surtout la généralisation de la TEP permettrait éventuellement dans un deuxième temps d'adopter les nouveaux critères d'évaluation des lymphomes : les critères de Lugano [15-16].

4/ Centralisation des données épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques

par l'élaboration d'une fiche d'inclusion et de suivi.

CONCLUSIONS

Grace à la création du groupe d'étude du Lymphome de Hodgkin, la prise en charge de cette hémopathie a connu un grand progrès en Tunisie. Les évaluations successives des trois versions du protocole national ont permis de noter :

Une diminution du nombre des patients perdus de vue : 30% avant la création du groupe, 16% des patients traités selon le MDH2002 et uniquement 3% pour les patients traités par le MDH2008.

Une amélioration de la qualité du diagnostic anatomopathologique avec la généralisation de l'étude immunohistochimique. Cette étude a été exigée depuis la création du groupe et a intéressé 85% des patients traités par le MDH2002 et 99% des patients traités par le MDH2008.

Une amélioration du taux des décès toxiques par le

BEACOPP renforcé témoignant de la meilleure prise en charge des patients neutropéniques (13% de décès toxique dans le MDH2002 à 4.37% dans le MDH2008). Une amélioration des résultats thérapeutiques avec une diminution des taux respectifs d'échec primaire et des rechutes de 17% et 12.5% dans le MDH2002 contre 11.4% et 7.8% dans le MDH2008.

Remerciements :

Les auteurs remercient tous les patients traités par les différentes versions du protocole national MDH, tous les médecins participants, tous les anatomopathologistes et radiologues qui ont contribué à la prise en charge des patients avec une mention spéciale pour le Pr Bechir Zouari pour son aide précieuse dans l'analyse statistique des différents résultats.

Déclarations : Les auteurs déclarent que ce travail a été réalisé dans le respect des considérations éthiques et en l'absence de tout conflit d'intérêt.

Références

1. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989 Nov;7(11):1630-6.
2. D.A.Eichenauer, A.Engert, M.André et al. Hodgkin's Lymphoma : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann oncol.* 2014; 25(sup): 70-75
3. Ben Lakhal R, Mseddi S, Laatiri M. A, Ladeb S, Frikha H, Daoued J, Ben salah, Bouaouina N. Traitement de la maladie de hodgkin de l'adulte en Tunisie. *Tunis Med.* 2004 ; 82 (supN°3): 16-19.
4. H. Tesch, V. Diehl, B. Lathan et al. Moderate dose escalation for advanced stage hodgkin's disease using the bleomycin, etoposide adriamycin, cyclophosphamide, Vincristine, procarbazine and prednisone scheme and adjuvant radiotherapy: a study of the German Hodgkin's lymphoma study group. *Blood.* 1998; 92: 60-67.
5. C. Engel, M. Loeffler, S. Schmitz, H. Tesch, and V. Diehl. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2000; 11 (9): 1105-1114.
6. V Diehl, J Franklin, D Hasenclever et al. BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is least as affective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: Interim report from a trial of the german Hodgkin's lymphoma study group. *J clin Oncol* 1998 ; 16(12) : 3810-3821
7. Volker Diehl, Andrea Engert, Daniel Re. New strategies for the treatment of advanced stage hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007 Oct; 21(5):897-914
8. Ben Lakhal R, Hdiji S, Laatiri MA, Ladeb S, Jeddi R, Aissaoui L, Ben Amor R, Msadek F, Frikha H, Toumi N, Daoud J, Bouaouina N, Belhadj Ali Z, Ben Abid H, Frikha M, Elloumi M, Khelif A, Meddeb B and Fenaux P. Hodgkin's Lymphoma (HL) in Tunisia Results of a 5 Year Prospective Multicenter Trial in 251 Pts. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: 2597
9. Hasenclever D, Diehl V. A pronostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998 Nov 19; 339(21):1506-14
10. Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640-52.
11. George A. Follows, Kirit M. Ardesna, Solly F. Barrington et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin Lymphoma. *British journal of haematology*, 2014, 166, 34-49.
12. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PETguided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379:1791-1799.
13. Andrew M. Evens, Irene Helenowski, Erika Ramsdale et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcome and prognostic factors in modern era *Blood* 2012; 119: 692-695.
14. Cheson BD1, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999; 17(4):1244.
15. Sally F. Barrington, N. George Mikhaeel, Lale Kostakoglu et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:3048-3058
16. Bruce D. Cheson, Richard I. Fisher, Sally F. Barrington et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014 ; 32:3059-3068